

METHOD OF SULFINATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING 4-SULFINYLPYRAZOLE, AND SULFINAMIDE COMPOUNDS

Publication number: RU2136665

Publication date: 1999-09-10

Inventor: MISHEL KAZADO (FR); P ER LE RUA (FR); VIRZHINI PEVER (FR)

Applicant: RHONE-POULENC AGROCHIMIE (FR)

Classification:

- International: C07B45/04; C07D207/36; C07D231/18; C07D231/38; C07D231/40; C07D231/44; C07D233/88; C07B45/00; C07D207/00; C07D231/00; C07D233/00; (IPC1-7): C07D231/38; C07B45/04; C07D231/44

- European: C07D231/40; C07D231/44; C07D233/88

Application number: RU19950102481 19950221

Priority number(s): FR19940002222 19940222

Also published as:



EP0668269 (A1)
US5618945 (A1)
JP7278106 (A)
JP2007153906 (A)
JP2005187478 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract of RU2136665

FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE: method consists in interaction of compounds of general formula RS(O)X with heterocyclic compounds, where R is linear or branched C<SB>1</SB>-C<SB>4</SB>-alkyl substituted by one or several, the same or different, halogen atoms; and X is halogen, hydroxyl or salt-wise substituted hydroxyl, optionally halogen-substituted di-C<SB>1</SB>-C<SB>4</SB>-alkylamino group; aryloxy, preferably phenoxy group optionally substituted by one or several halogen atoms or C<SB>1</SB>-C<SB>4</SB>-alkyl or halogen-C<SB>1</SB>-C<SB>4</SB>-alkyl groups; and said heterocyclic compounds are selected from group including pyrroles, imidazoles, oxazoles, isoxazoles, isothiazoles, thiazoles, and triazoles each optionally substituted by one or several atoms or radicals selected from group including halogen, amino- or dialkylamino, cyano, aryl optionally substituted by one or several halogen atoms and/or one or several alkyls, halogenalkyls or CF<SB>5</SB> group provided that R is group other than n-butyl when heterocyclic compound is pyrrole and R cannot be methyl when heterocyclic compound is 2,5-dimethylpyrrole. Sulfinamide compounds and method for preparing 3-sulfinylpyrazoles are also described. EFFECT: simplified procedure with no loss in total reaction yield. 16 cl, 6 ex

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) **RU** (11) **2 136 665** (13) **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 231/38, 231/44, C 07 B**
45/04

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95102481/04, 21.02.1995
(24) Дата начала действия патента: 21.02.1995
(30) Приоритет: 22.02.1994 FR 9402222
(46) Дата публикации: 10.09.1999
(56) Ссылки: SU 13009909 A3, 1987. SU 1422997 A3, 1988. EP 0295117 A1, 1988. EP 0295482 A1, 1988. EP 0296381 A1, 1988. EP 0301338 A1, 1989.
(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Рон-Пуленк Агрошими (FR)
(72) Изобретатель: Мишель Казадо (FR),
Пьер Ле Руа (FR), Виржини Певер (FR)
(73) Патентообладатель:
Рон-Пуленк Агрошими (FR)

(54) СПОСОБ СУЛЬФИНИЛИРОВАНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-СУЛЬФИНИЛПИРАЗОЛОВ И СУЛЬФИНАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

Описывается способ сульфенилирования гетероциклических соединений, отличающийся тем, что производные формулы RS(O)X, в которой R обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1 - 4 С-атомами, замещенную одним или несколькими, одинаковыми или разными атомами галогена, и X обозначает атом галогена, гидроксильную группу или одну из ее солей, диалкиламино-группу NR₂ R₃, причем R₂ и R₃ представляет собой алкильные или галогеналкильные группы с 1 - 4 С-атомами; или арилокси-группу, в которой арильная часть предпочтительно соответствует фенильной группе, в случае необходимости замещенной одним или несколькими атомами галогена или алкильными или галогеналкильными группами с 1 - 4 С-атомами; вводят во взаимодействие с гетероциклическим

соединением Гет, выбираемым в группе, включающей пирролы, пиразолы, имидазолы, оксазолы, изоксазолы, изотиазолы, тиазолы, триазолы, причем все эти гетероциклы Гет в случае необходимости замещены одним или несколькими атомами, или группами, выбираемыми среди галогенов, amino-, моно- или диалкиламино-, нитрильных, арильных групп, арильных групп, замещенных одним или несколькими атомами галогена и/или одной или несколькими алкильными, галогеналкильными группами или SF₅, при условии, что R отличен от н-бутила, когда Гет обозначает пиррол, и R отличен от метила, когда Гет обозначает 2,5-диметилпиррол. Описываются также сульфинамидные соединения и способ получения 4-сульфинилпиразолов. Технический результат - упрощение процесса без ухудшения общего выхода реакции. 3 с. и 13 з.п. ф-лы.

RU 2 136 665 C1

RU 2 136 665 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 665** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁵ **C 07 D 231/38, 231/44, C 07 B**
45/04

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95102481/04, 21.02.1995
(24) Effective date for property rights: 21.02.1995
(30) Priority: 22.02.1994 FR 9402222
(46) Date of publication: 10.09.1999
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Ron-Pulenk Agroshimi (FR)
(72) Inventor: Mishel' Kazado (FR),
P'er Le Rua (FR), Virzhini Pever (FR)
(73) Proprietor:
Ron-Pulenk Agroshimi (FR)

(54) **METHOD OF SULFINATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING 4-SULFINYLPYRAZOLE, AND SULFINAMIDE COMPOUNDS**

(57) Abstract:

FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE: method consists in interaction of compounds of general formula RS(O)X with heterocyclic compounds, where R is linear or branched C₁-C₄-alkyl substituted by one or several, the same or different, halogen atoms; and X is halogen, hydroxyl or salt-wise substituted hydroxyl, optionally halogen-substituted di-C₁-C₄-alkylamino group; aryloxy, preferably phenoxy group optionally substituted by one or several halogen atoms or C₁-C₄-alkyl or halogen-C₁-C₄-alkyl groups; and said heterocyclic compounds are selected from group including pyrroles, imidazoles,

oxazoles, isoxazoles, isothiazoles, thiazoles, and triazoles each optionally substituted by one or several atoms or radicals selected from group including halogen, amino, mono- or dialkylamino, cyano, aryl optionally substituted by one or several halogen atoms and/or one or several alkyls, halogenalkyls or CF₃ group provided that R is group other than n-butyl when heterocyclic compound is pyrrole and R cannot be methyl when heterocyclic compound is 2,5-dimethylpyrrole. Sulfinamide compounds and method for preparing 3-sulfinylpyrazoles are also described. EFFECT: simplified procedure with no loss in total reaction yield. 16 cl, 6 ex

RU 2 136 665 C1

RU 2 136 665 C1

Настоящее изобретение относится к новому способу сульфенилирования гетероциклических соединений. Сульфенилирование гетероциклических соединений, т.е. введение группы $RS(O)-$, классически осуществляют путем воздействия продукта формулы RSX (где R и X имеют нижеуказанные значения) на гетероциклическое соединение, содержащее атом водорода у замещаемого углерода. Эта реакция, следовательно, приводит к сульфенил-гетероциклическому соединению, которое нужно окислять для получения целевого сульфенильного соединения. Однако, оказывается, что эта стадия окисления часто затруднительна. Более того, соединение RSX в некоторых случаях найдено очень токсичным, например, соединение CF_3SCl , с которым нужно очень осторожно обращаться. Другой классический способ состоит в прохождении через стадию получения промежуточного дисульфидного соединения, расщепляемого на уровне $S-S$ - связи с помощью соединения $R'X$, которое дает сульфенильное соединение, которое затем окисляют до сульфенильного соединения. В этом способе избегают применения соединения RSX , но не избегают стадии последующего окисления.

Следовательно, предметом настоящего изобретения является избежание двух вышеуказанных недостатков (затруднительное окисление и токсичность реагента) за счет предложения прямого способа сульфенилирования путем воздействия $RS(O)X$ на гетероциклические соединения без ухудшения общего выхода реакции и путем уменьшения числа реакционных стадий. В настоящее время найден, и это составляет предмет настоящего изобретения, способ, который полностью или частично отвечает достижению этих целей: легкости осуществления, рентабельности и безопасности.

В европейских заявках на патенты EP 0295117, 0460940, 0484165 приводятся многочисленные примеры получения гетероциклических сульфенилированных соединений. В таком случае имеют место два типа способов:

Первая группа способов состоит в получении сульфенильного соединения, которое впоследствии нужно окислять для получения целевого соединения. Получение сульфенилированных соединений осуществляют либо путем прямого воздействия реагента RSX на гетероциклическое соединение, содержащее атом водорода в сульфенилируемом положении, либо путем воздействия магнийорганических соединений или соединений $R'I$, $B'Vc$ (где R' обозначает алкильную или галогеналкильную группу) на тиоцианатогетероциклическое соединение, либо, наконец, путем восстановления дисульфидов в присутствии соединений $R'I$. Эти различные способы описываются в европейской заявке EP A-0295117 (см. способ (b), (d1), (d2) и (d3) на с. 11-12). Другой способ, где используют дисульфидные соединения, описывается в европейском патенте EP B-1374061.

Вторая группа способов заключается во введении во взаимодействие сульфенилированного соединения с особым

соединением, такого рода, что продукт этой реакции образуется за счет циклизации гетероциклического сульфенилированного соединения. В отношении подробностей этих способов снова нужно сослаться на европейскую заявку EP A-0295117 (см. способы "a" и "c" на с. 11).

Кроме того, в ароматическом и негетероциклическом ряду известны рекомендации осуществления прямого сульфенилирования ароматических углеводородов (фенильный цикл). Например, в Ви-11. Chem. Soc. Jpn., 46 (1973) 3615, описывается реакция сульфенилирования метоксибензола с помощью p -метилфенилсульфинилхлорида в присутствии катализатора $AlCl_3$. Другая реакция этого типа описывается в ЖОХ, 17, (9) (1981) 1800. Реакцию здесь проводят в присутствии реагента Гриньяра, который представляет собой параметилбензолмагнийбромид, действуя им на нафтилсульфинилхлорид.

Изобретение относится к новому способу сульфенилирования гетероциклических соединений, который состоит во взаимодействии: производного формулы $RS(O)X$, в которой R обозначает алкильную группу с 1-4 С-атомами, линейную или разветвленную, замещенную одним или несколькими, одинаковыми или разными, атомами галогена, и X обозначает атом галогена, гидроксильную группу или одну из ее солей, диалкиламино-группу NR_2 , R_3 , где R_2 и R_3 представляют собой алкильные или галогеналкильные группы с 1-4 С-атомами, или арилокси-группу, в которой арильная часть предпочтительно соответствует фенильной группе, в случае необходимости замещенной одним или несколькими атомами галогена или алкильными или галогеналкильными группами с 1-4 С-атомами; с гетероциклическим соединением Гет, выбираемым в группе, включающей пирролы, пиразолы, имидазолы, оксазолы, изоксазолы, изотиазолы, тиазолы, триазолы, причем все эти гетероциклы Гет в случае необходимости замещены одним или несколькими атомами или группами, выбираемыми среди галогенов, amino-, моно- или диалкил-amino-, нитрильных, арильных групп, замещенных одним или несколькими атомами галогенов и/или одной или несколькими алкильными, галогеналкильными группами или SF_5 арильных групп; при условии, что R отличен от n -бутила, когда Гет обозначает пиррол, и R отличен от метила, когда Гет обозначает 2,5-диметилпиррол.

Предпочтительный способ заключается в выборе гетероцикла Гет в группе, включающей пирролы, пиразолы, имидазолы, и в этом случае соединение S , выбираемое в группе, включающей тозилаты, хлоргидраты, мезилаты диметиламина, пиридина, триметиламина, диэтиламина, изопропиламина или любого другого первичного, вторичного или третичного амина, или газообразный хлороводород, в случае необходимости в присутствии примерно эквимольного количества p -толуолсульфокислоты, можно добавлять для завершения реакции.

Реагент, выбираемый в группе, включающей фосген $SOCl_2$, хлорформаты,

PCl_5 или SOCl_2 , в случае необходимости может быть использован для осуществления вышеуказанных реакций.

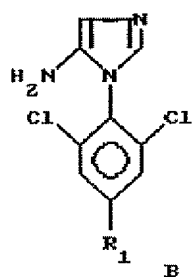
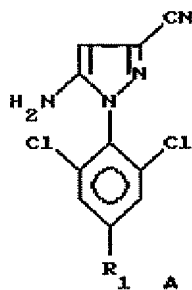
Предпочтительно выбирают гетероцикл, замещенный аминогруппой. Эта группа тогда реагирует с RS(O)X , давая сульфинамидное соединение, которое затем подвергают перегруппировке для получения гетероциклического соединения, содержащего аминогруппу, которая находится у атома углерода, и сульфинильную группу RS(O) на вицинальном углероде.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления изобретения, используют соединение $\text{CF}_3\text{S(O)X}$, в котором X обозначает атом хлора. Известно, что в этом случае соединение $\text{CF}_3\text{S(O)Cl}$ менее токсично, чем соединение CF_3SCl , которое использовали ранее, что составляет одно из преимуществ настоящего изобретения. Кроме этого, также избегают, и об этом уже говорилось, стадии последующего окисления. Более того, CF_3SCl представляет собой газообразное при комнатной температуре соединение, тогда как $\text{CF}_3\text{S(O)Cl}$ является жидкостью, что облегчает работу с этим соединением.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения, используют соединение $\text{CF}_3\text{S(O)X}$, в котором X обозначает группу $\text{N(CH}_3)_2$ или $\text{N(C}_2\text{H}_5)_2$.

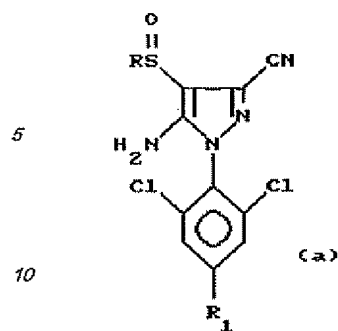
Согласно третьему предпочтительному варианту осуществления изобретения, используют соединение $\text{CF}_3\text{S(O)X}$, в котором X обозначает гидроксильную группу OH или ONa , и в этом случае реакцию проводят в присутствии фосгена COCl_2 или SOCl_2 .

Способ со всеми его предпочтительными вариантами осуществления особенно хорошо пригоден, если гетероцикл Гет представляет собой соединение следующих формул А или В:

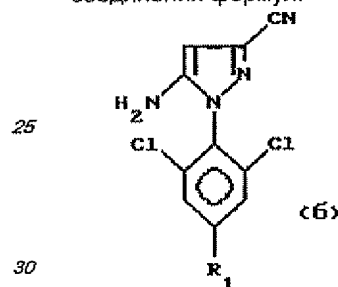


в которых R_1 обозначает атом галогена, предпочтительно фтор; или алкильную или галогеналкильную группу, предпочтительно CF_3 , или группу SF_5 .

Кроме того, изобретение относится к способу получения 4-сульфинилпиразолов формул:



в которых R обозначает алкильную группу с 1-4 C-атомами, линейную или разветвленную, замещенную одним или несколькими, одинаковыми или разными, атомами галогена; и R_1 обозначает атом галогена, предпочтительно фтор, или алкильную или галогеналкильную группу, предпочтительно CF_3 или группу SF_5 , из соединения формул:



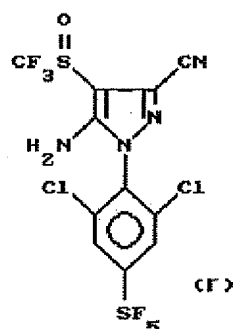
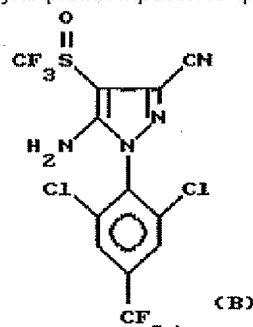
путем воздействия реагента формулы RS(O)X , в которой R обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1-4 C-атомами, замещенную одним или несколькими, одинаковыми или разными, атомами галогена, и X обозначает атом галогена, гидроксильную группу или одну из ее солей, диалкиламино-группу NR_2 , R_3 , где R_2 и R_3 обозначают алкильные или галогеналкильные группы с 1-4 C-атомами, или арилокси-группу, в которой арильная часть предпочтительно соответствует фенильной группе, в случае необходимости замещенной одним или несколькими атомами галогена или алкильными или галогеналкильными группами с 1-4 C-атомами. Работают с молярным избытком реагента RS(O)X по отношению к вышеуказанному 4-Н-пиразольному соединению. Этот избыток составляет величину порядка 10-50%, предпочтительно 20-30%.

Для завершения вышеуказанной реакции предпочтительно используют соединение С, выбираемое в группе, включающей тозилаты, хлоргидраты, мезилаты диметиламина, пиридина, триметиламина, диэтиламина, изопропиламина или любого другого первичного вторичного или третичного амина. Это соединение С также может представлять собой газообразный хлороводород, в случае необходимости в присутствии примерно эквимольного количества паратолуолсульфокислоты. Молярное соотношение между соединением С и гетероциклическим соединением предпочтительно составляет 0,5 - 2 и особенно 1 - 2. Кроме того, реакцию проводят в органической среде в растворителе,

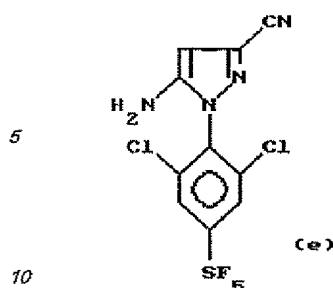
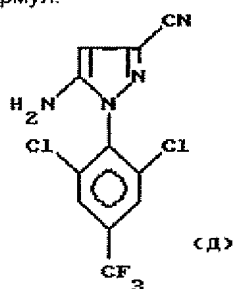
выбираемом в группе, включающей толуол, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан. Температура реакции составляет 0-100 °C, предпочтительно 3-60°C, еще более предпочтительно 30-55°C.

Реагент, выбираемый в группе, включающей фосген COCl_2 , хлорформиаты, PCl_5 или SOCl_2 , в случае необходимости может быть использован для осуществления вышеуказанных реакций.

Способ сульфенилирования вышеуказанных пиразолов еще более предпочтительно пригоден для получения 4-сульфенилпиразолов формул:



Тогда либо $\text{CF}_3\text{S(O)Cl}$, $\text{CF}_3\text{S(O)N(CH}_3)_2$ или $\text{CF}_3\text{S(O)N(C}_2\text{H}_5)_2$, либо $\text{CF}_3\text{S(O)OH}$ или $\text{CF}_3\text{S(O)ONa}$ с фосгеном или SOCl_2 или $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, согласно способу и его предпочтительным описанным вариантам, вводят во взаимодействие с 4-Н-пиразольным соединением одной из нижеприведенных формул:



Кроме того, изобретение относится к промежуточным сульфинамидным соединениям, получаемым тогда, когда гетероциклическое соединение содержит группу NH_2 , формул RS(O)NH-Гет , в которых Гет обозначает гетероциклический радикал, выбираемый в группе, включающей пирролы, пиразолы, имидазолы, оксазолы, изооксазолы, изотиазолы, тиазолы, триазолы, причем все эти гетероциклы Гет в случае необходимости замещены одним или несколькими атомами или группами, выбираемыми среди галогенов, amino-, моно- или диалкиламино-, нитрильных, арильных групп, замещенных одним или несколькими атомами галогена и/или одной или несколькими алкильными, галогеналкильными группами или SF_5 арильных групп.

Более предпочтительно, соединения RS(O)NH-Гет , где Гет обозначает пиразольный гетероцикл, в случае необходимости замещенный одним или несколькими атомами или группами, выбираемыми среди галогенов, amino-, моно- или диалкиламино-, нитрильных, арильных групп; арильных групп, замещенных одним или несколькими атомами галогенов и/или одной или несколькими алкильными, галогеналкильными группами или SF_5 , и где сульфинамидная группа находится в положении 5 этого гетероцикла, составляют часть настоящего изобретения.

Еще более предпочтительно, изобретение относится к соединениям: 5-(N-трифторметилсульфинил)амино-3-циано-1-[2,6-дихлор-(4- CF_3)фенил]-4-Н-пиразолу и 5-(N-трифторметилсульфинил)амино-3-циано-1-[2,6-дихлор-(4- SF_5)фенил]-4-Н-пиразолу.

Следующие примеры, данные в качестве не ограничивающих объема охраны изобретения, иллюстрируют изобретение и показывают его осуществление на практике.

Пример 1. Сульфенилирование с помощью $\text{CF}_3\text{S(O)Cl}$: синтез 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразола.

8,06 г. (25 ммоль)

5-Амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-фенил)-пиразола и 8,15 г (38 ммоль) диметиламинтозилата суспендируют в 50 мл толуола. К этой смеси быстро добавляют трифторметилсульфинилхлорид (5 г, или 32 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают до 50°C. После протекания реакции в течение 8 часов при этой температуре, реакционную смесь продувают током аргона. Затем реакционную среду охлаждают до 20°C. Добавляют в нее 20 мл воды, после чего осадок отфильтровывают, промывают водой, затем толуолом.

Полученный продукт сушат при нагревании в вакууме. Таким образом получают 9,77 г. (или выход = 88%) 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилсульфинил)-пиразола с чистотой выше 95% (определено с помощью ВЭЖХ). Физические и спектральные характеристики полученного соединения следующие:

Т. пл. = 196-198°C.

ЯМР - анализ: ^1H -ЯМР - спектр (CDCl_3 , TMC): 5,1 м.д. (с., 2H), 7,8 м.д. (с., 2H).

^{13}C -ЯМР-спектр (ацетон- d_6 , TMC): фенильная группа: C_1 : 135,4 м.д.; C_2 : 137,5 м.д.; C_3 : 127,6 м.д.; $\text{C}(\text{CF}_3)$: 123 м.д. пиразольная группа:

C_3 : 126,7 м.д.; C_4 : 94,6 м.д.; C_5 : 152,3 м.д.; $\text{C}(\text{CN})$: 111,7 м.д.; $\text{C}(\text{CF}_3)$: 126,3 м.д.

Масс-анализ: $\text{E}1 + : \text{M} = 436$ (35 Cl)

Пример 2. Сульфинилирование с помощью $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$: синтез 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразола.

0,81 г. (2,5 ммоль)

5-Амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-пиразола и 0,29 г. (2,5 ммоль) пиридин-хлоргидрата растворяют в 5 мл 1,2-дихлорэтана.

К этой смеси добавляют трифторметилсульфинилхлорид (0,5 г. или 3,2 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают при 50°C в течение 10 часов. Поступают затем как описано в предыдущем примере. Выход, определенный в расчете на 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразол, составляет 74%.

Пример 3. Сульфинилирование с помощью $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{NMe}_2$: синтез 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразола.

0,81 г. (2,5 ммоль)

5-Амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-пиразола и 0,55 г. (2,5 ммоль) сухой (безводной) п-толуолсульфонокислоты суспендируют в 5 мл толуола. В среду добавляют N,N-диметилтрифторметилсульфинилламин (0,53 г. или 3,2 ммоль), затем раствор HCl в толуоле (или 2,5 ммоль). Смесь нагревают в течение 8 часов при 50°C. Далее поступают как в примере 1.

Выход, определенный в расчете на 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразол, составляет 72%.

Пример 4. Синтез 5-(N-трифторметилсульфинил)амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)пиразола.

Пиразолсульфинамид, включаемый в настоящее изобретение, может быть получен и выделен согласно следующим условиям:

3,23 г. (10 ммоль)

5-Амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-пиразола и 3,25 г. (15 ммоль) диметиламинтозилата суспендируют в 20 мл толуола. Температуру доводят до 5°C. Быстро добавляют

трифторметилсульфинилхлорид (2 г. или 13 ммоль). Затем добавляют толуольный раствор диметиламина (5 ммоль).

Реакционную смесь выдерживают в течение 30 минут при перемешивании при 5°C. После этого добавляют 50 мл простого метил-трет-бутилового эфира.

Образовавшийся осадок удаляют путем отфильтровывания, затем промывают его. Фильтрат рекуперировать и промывают путем экстракции 2 раза по 10 мл ледяной водой. Органическую фазу концентрируют. Полученный остаток кристаллизуют из толуола. Таким образом получают 1,75 г. 5-(N-трифторметилсульфинил)амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)пиразола. Физические и спектральные характеристики полученного соединения следующие: Т. пл. = 123 - 124°C;

ЯМР-анализ: ^1H - ЯМР-спектр (ацетон- d_6 , ГМДС): 7,06 м.д. (с., 1H); 8,06 м.д. (с., 2H);

^{13}C -ЯМР - спектр (ацетон- d_6 , TMC): фенильная группа, C_1 : 136,2 м.д.; C_2 : 237 м.д.; C_3 : 127,4 м.д.; C_4 : 135,2 м.д., $\text{C}(\text{CF}_3)$: 123,3 м.д.

пиразольная группа: C_3 : 128,5 м.д.; C_4 : 105,7 м.д.; C_5 : 140,7 м.д.; $\text{C}(\text{CN})$: 113,5 м.д.; $\text{C}(\text{CF}_3)$: 124,5 м.д.

Пример 5. Синтез 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразола путем перегруппировки пиразолсульфинамида примера 4.

0,109 г. (0,25 ммоль)

Пиразолсульфинамида, полученного в примере 4, и 0,075 г. (0,33 ммоль) диметиламинтозилата суспендируют в толуоле. Добавляют раствор хлороводорода в толуоле (или 0,25 ммоль HCl). Реакционную смесь нагревают в течение 10 часов при 50°C. Выход, в расчете на 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол, составляет 80%.

Пример 6. Сульфинилирование с помощью $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$, синтез 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразола.

0,81 г. (2,5 ммоль)

5-Амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)пиразола, 0,815 г. (3,8 ммоль) диметиламинтозилата и 0,51 г. (6,25 ммоль) натриевой соли трифторметансульфиновой кислоты суспендируют в 5 мл толуола. К этой, охлажденной до 5°C смеси добавляют

SOCl_2 , затем перемешивают около 1 часа при комнатной температуре. Реакционную среду после этого нагревают при 50°C в течение 8 часов. Затем поступают как в примере 1. Выход, в расчете на 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинил-пиразол, составляет 66%.

Формула изобретения:

1. Способ сульфинилирования гетероциклических соединений, отличающийся тем, что производное формулы $\text{RS}(\text{O})\text{X}$, в которой R обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1 - 4 C-атомами, замещенную одним или несколькими, одинаковыми или разными, атомами галогена, и X обозначает атом галогена, гидроксильную группу или одну из ее солей, диалкиламино-группу NR_2 R_3 ,

причем R_2 и R_3 представляет собой алкильные или галогеналкильные группы с 1 - 4 C-атомами; или арилокси-группу, в которой арильная часть предпочтительно соответствует фенильной группе, в случае необходимости замещенной одним или несколькими атомами галогена или алкильными или галогеналкильными группами с 1 - 4 C-атомами; вводят во взаимодействие с гетероциклическим соединением Гет, выбираемым в группе, включающей пирролы, пиразолы, имидазолы, оксазолы, изотиазолы, тиазолы, триазолы, причем все эти гетероциклы Гет в случае необходимости замещены одним или несколькими атомами, или группами, выбираемыми среди галогенов, amino-, моно- или диалкиламино-, нитрильных, арильных групп, арильных групп, замещенных одним или несколькими атомами галогена и/или одной или несколькими алкильными, галогеналкильными группами или SF_5 , при условии, что R отличен от н-бутила, когда Гет обозначает пиррол, и R отличен от метила, когда Гет обозначает 2,5 - диметил пиррол.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что Гет выбирают в группе, включающей пирролы, пиразолы, имидазолы, и тем, что для осуществления реакции используют соединение, выбираемое в группе, включающей тозилаты, хлоргидраты, мезилаты диметиламина, пиридина, триметиламина, диэтиламина, изопропиламина, или любого другого первичного, вторичного или третичного амина, или хлороводорода, в случае необходимости в присутствии паратолуолсульфокислоты.

3. Способ по любому из пп.1 или 2, отличающийся тем, что для осуществления реакции используют реагент, выбираемый в группе, включающей фосген $COCl_2$, хлорформаты, PCl_5 или $SOCl_2$.

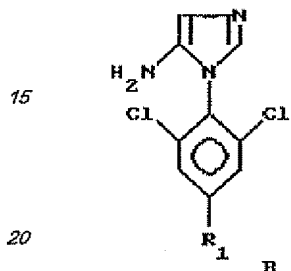
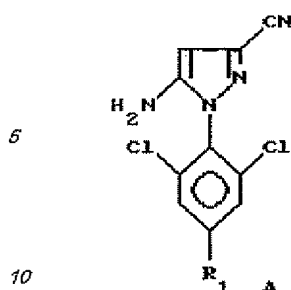
4. Способ по любому из пп.1 - 3, отличающийся тем, что гетероцикл замещен amino-группой, которая реагирует с $RS(O)X$, давая сульфинамидное соединение, которое затем перегруппируют до гетероциклического соединения, содержащего amino-группу, находящуюся у атома углерода, и сульфинильную группу $RS(O)$ на вицинальном углероде.

5. Способ по любому из пп.1 - 4, отличающийся тем, что R обозначает трифторметильную группу CF_3 и X обозначает атом хлора.

6. Способ по любому из пп.1 - 4, отличающийся тем, что R обозначает трифторметильную группу CF_3 и X обозначает группу $N(CH_3)_2$ или $N(C_2H_5)_2$.

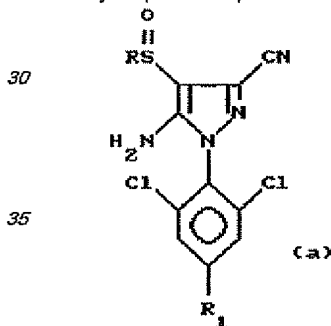
7. Способ по любому из пп.3 или 4, отличающийся тем, что R обозначает трифторметильную группу CF_3 и X обозначает гидроксильную группу OH или ONa, и тем, что реакцию проводят в присутствии фосгена $COCl_2$ или $SOCl_2$.

8. Способ по любому из пп.1 - 7, отличающийся тем, что гетероцикл Гет представляет собой соединение следующих формул А или В:



в которых R_1 обозначает атом галогена, предпочтительно фтор, или алкильную или галогеналкильную группу, предпочтительно CF_3 , или группу SF_5 .

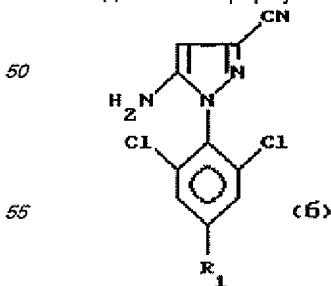
9. Способ получения 4-сульфинилпиразолов формул



40

45

в которых R обозначает алкильную, линейную или разветвленную, группу с 1 - 4 C-атомами, замещенную одним или несколькими атомами галогена, одинаковыми или разными, и R_1 обозначает атом галогена, предпочтительно фтор, или алкильную или галогеналкильную группу, предпочтительно CF_3 , или группу SF_5 , отличающийся тем, что с соединением формул



60

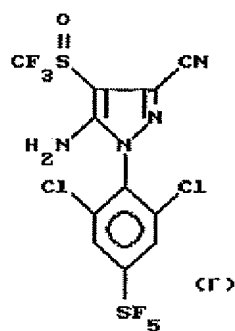
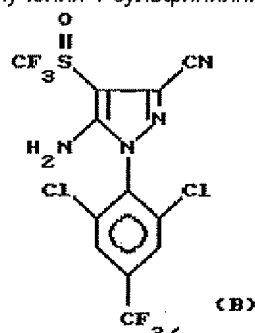
вводят во взаимодействие реагент формулы $RS(O)X$, в которой R обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1 - 4 C-атомами, замещенную одним или несколькими атомами галогена, одинаковыми или разными, и X обозначает атом галогена, гидроксильную группу или одну из ее солей, диалкиламино-группу NR_2 R_3 , причем R_2 и R_3 обозначают

алкильные или галогеналкильные группы с 1 - 4 С-атомами, или арилокси- группу, в которой арильная часть предпочтительно соответствует фенильной группе, в случае необходимости замещенной одним или несколькими атомами галогена или алкильными или галогеналкильными группами с 1 - 4 С-атомами.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что для осуществления реакции используют соединение, выбираемое в группе, включающей тозилаты, хлоргидраты, мезилаты диметиламина, пиридина, триметиламина, диэтиламина, изопропиламина или любого другого первичного, вторичного или третичного амина, или хлороводород, в случае необходимости в присутствии ператолуолсульфокислоты.

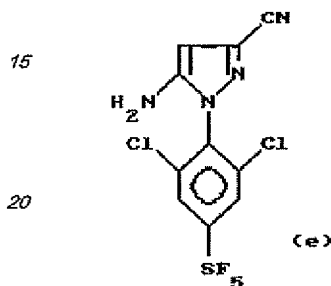
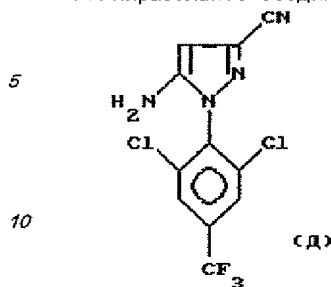
11. Способ по любому из п.9 или 10, отличающийся тем, что для осуществления реакции используют реагент, выбираемый в группе, включающей фосген COCl_2 , хлорформаты, PCl_5 или SOCl_2 .

12. Способ по любому из пп.9 - 11 получения 4-сульфинилпиразолов формул



путем воздействия либо $\text{CF}_3 \text{ S(O) Cl}$, $\text{CF}_3 \text{ S(O) N (CH}_3)_2$ или $\text{CF}_3 \text{ S(O) N(C}_2\text{H}_5)_2$; либо $\text{CF}_3 \text{ S(O) OH}$ или $\text{CF}_3 \text{ S(O) ONa}$ с

фосгеном или SOCl_2 или $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; на 4-Н-пиразольное соединение формул



13. Сульфинамидные соединения формулы $\text{RS(O)NH} - \text{Гет}$, где R обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1 - 4 с-атомами, замещенную одним или несколькими, одинаковыми или разными атомами галогена, а Гет представляет собой пиразольный гетероцикл, в случае необходимости замещенный одним или несколькими атомами или группами, выбираемыми из галогенов, amino-, моно- или диалкиламино-, нитрильных групп, фенильной группы, замещенной одним или несколькими атомами галогена и/или несколькими алкильными, галогеналкильными группами с 1 - 4 с-атомами, или SF_5 .

14. Соединение по п.13, где сульфинамидная группа находится в положении 5 пиразольного гетероцикла.

15. Соединение по п.14, отличающееся тем, что R обозначает трифторметильную группу CF_3 и Гет обозначает 1-[2,6-дихлор-(4- CF_3)-фенил]-3-циано-4-Н-пиразол.

16. Соединение по п.14, отличающееся тем, что R обозначает трифторметильную группу CF_3 и Гет обозначает 1-[2,6-дихлор(4- SF_5)-фенил]-3-циано-4-Н-пиразол.

RU 2136665 C1

RU 2136665 C1